

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 39 39 376 C 1

⑳ Aktenzeichen: P 39 39 376.3-45
㉑ Anmeldetag: 29. 11. 89
㉒ Offenlegungstag: —
㉓ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 8. 5. 91

㉔ Int. Cl. 5:
A 61 L 15/44
A 61 L 15/64
A 61 K 9/00
A 61 K 31/485
A 61 J 3/00
// C09J 7/02,
C08J 5/18,
C08L 53:02,33:08,
33:02,31:04,33:14,
33:10,29:04,39:06,
93:04

DE 39 39 376 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉕ Patentinhaber:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,
5450 Neuwied, DE

㉖ Vertreter:
Klöpsch, G., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5000 Köln

㉗ Erfinder:
Hille, Thomas, Dr., 5450 Neuwied, DE; Deurer,
Lothar, 5400 Koblenz, DE; Hoffmann, Hans-Rainer,
Dr., 5450 Neuwied, DE

㉘ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
US 48 06 341
US 44 64 378

㉙ Transdermales therapeutisches System mit Buprenorphin als aktivem Bestandteil

Die kontrollierte Abgabe von Buprenorphin oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze über mindestens 24 Stunden an die Haut wird gewährleistet durch ein transdermales therapeutisches System aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und gegebenenfalls einer wiederablösbaren Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Reservoirschicht 20-90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Weichmacher, 0,1-20% Buprenorphinbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und 0,1-30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase enthält.

DE 39 39 376 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als aktiven Bestandteil Buprenorphin (17-(Cyclopropylmethyl)- α -(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- α -methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol) enthält.

Buprenorphin ist ein partialsynthetisches Opiat, dessen Vorteil gegenüber anderen Verbindungen dieser Substanzklasse in einer höheren Wirksamkeit liegt. Dies bedeutet, daß Schmerzfähigkeit bei Krebs- oder Tumorkranken mit infauster Diagnose im Finalstadium mit Tagesdosen um 1 mg erreicht werden kann. Zwei erhebliche Probleme der Opiate löst Buprenorphin jedoch nicht, nämlich das Suchtpotential und die geringe Bioverfügbarkeit dieser Stoffe bei oraler Gabe. So beträgt die Bioverfügbarkeit aus dem Gastrointestinaltrakt nur annähernd 10% und bei sublingualer Applikation auch nur etwa 50%.

Die ursprüngliche Annahme eines geringen Suchtpotentials des Buprenorphins nach seiner Einführung als Schmerzmittel wurde korrigiert. Nach Zunahme des Mißbrauchs durch Drogenabhängige unterliegt das Buprenorphin inzwischen dem bundesdeutschen Betäubungsmittelgesetz.

Unter Fachleuten wird allerdings in jüngster Vergangenheit die These vertreten, daß zum Suchtpotential eines Arzneistoffs die Arzneiform beiträgt. Dies ist für stark wirksame Analgetika in der Therapie von extrem hohen Schmerzen leicht nachvollziehbar.

Unmittelbar nach der Applikation ist der Blutspiegel des Schmerzmittels höher als erforderlich und verursacht Euphorien, fällt dann aber exponentiell ab und erreicht rasch Blutspiegel, die den Schmerz nicht mehr erfolgreich therapieren. Aufgrund seiner Schmerzen beginnt der Patient sich nach der nächsten Dosis zu sehnen, wodurch iatrogen eine Sucht erzeugt wird.

Eine Dauerinfusion wäre also bei Buprenorphin und anderen stark wirksamen Opiaten die Arzneiform der Wahl, um diese iatrogene Suchterzeugung durch konstante Blutspiegel zu vermeiden.

Eine Dauerinfusion kann jedoch in der häuslichen Pflege nicht ohne ärztliche Hilfe angelegt und kontrolliert werden und führt oft zu Entzündungen an der Eintrittsstelle der Kanüle.

Auch eine orale Depotform kann für Buprenorphin nicht das geeignete Arzneisystem sein, da aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation im Vergleich zur erforderlichen intravenösen Dosierung die etwa zehnfache Menge an Wirkstoff abgegeben werden muß. Hier aber bereitet Buprenorphin als partieller Opiat-Antagonist insofern große Probleme, da eine durch Überdosierung des Wirkstoffs hervorgerufene Atemdepression nicht durch die Gabe eines Antagonisten, etwa von Nalorphin, dem Antidot der Wahl bei Opiatvergiftungen, therapierbar ist. Zu Überdosierungen kann es kommen, da die orale Bioverfügbarkeit für Buprenorphin zwar mit 10% angegeben ist, diese aber durchaus höher sein kann, da Buprenorphin einem Patientenkreis gegeben werden soll, bei dem mit Leberfunktionsstörungen zu rechnen ist, so daß durchaus mehr als 10% die erste Leberpassage unmetabolisiert überstehen können.

Darüber hinaus sind orale Depotformen nicht in jeder Hinsicht optimal, wie die Entwicklung der letzten Jahre auf dem Arzneimittelmärkte deutlich zeigt. Generika mit gleicher in-vitro-Freisetzung wie die Präparate der Originalanbieter besitzen nicht die gleiche Wirksamkeit wie eben diese Originalpräparate. Dies bedeutet, daß es durch unkontrollierte Freisetzung in vivo zu Über- oder Unterdosierungen kommen kann. Beides ist bei Buprenorphin besonders fatal. Wird unterdosiert, erleidet der Patient starke Schmerzen. Wird überdosiert, kann es im schlimmsten Fall zu Atemdepressionen mit tödlichem Ausgang kommen, die nicht mit Nalorphin therapierbar sind.

Unberücksichtigt blieb bisher, daß eine orale Depotform, die beschädigt wurde und deshalb Buprenorphin nicht verzögert, sondern auf einen Schlag freisetzt (im Englischen unter Fachleuten als "dosedumping" bekannt), nicht unmittelbar aus dem menschlichen Körper entfernt werden kann.

Alle bisher geschilderten Vorbehalte gegen eine Buprenorphin retardiert freisetzende Arzneiform werden durch die Vorzüge der transdermalen Therapie-Systeme vermieden, da das Medikament nicht über Kanülen in den menschlichen Körper eingebracht werden muß und daher auch von medizinischen Laien appliziert werden kann. Gleichzeitig ist ständig eine Arzneistoffzufuhr nach o. Ordnung sichergestellt, die jederzeit durch Abreißen des Systems unterbrochen werden kann. Ein transdermales therapeutisches System erscheint also für Buprenorphin als Arzneiform der Wahl.

Dem steht jedoch entgegen, daß Buprenorphin durch sein hohes Molekulargewicht (M.G. 468) und vor allem aber durch seinen hohen Schmelzpunkt und seine überaus schlechte Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln und Wasser nur ausgesprochen schlecht durch menschliche Haut penetriert, denn eine Diffusion, die Voraussetzung für die Penetration durch menschliche Haut ist, erfordert gelöste Substanzen. Die Löslichkeit darf aber nicht durch Salzbildung erhöht werden, denn in ionisierter Form werden Basen nicht resorbiert.

In der US-PS 48 06 341 wird eine transdermale Dosiereinheit mit einer festen Polymermatrix beschrieben, in der Mindestwirkdosen von Narkotika oder Analgetika auf Morphinbasis mikrodispersiert sind und daraus transdermal abgegeben werden. Als bevorzugtes Analgetikum wird Hydro-Morphon genannt.

In der US-PS 44 64 378 wird ein Verfahren zur Verabreichung von narkotischen Antagonisten, narkotischen Analgetika und ähnlichen Verbindungen insbesondere zur nasalen Dosierung beschrieben. Unter den erfindungsgemäß einsetzbaren Verbindungen ist unter anderen Buprenorphin genannt.

Die EP 01 71 742 schreibt die transdermale Verabreichung von Opioiden, unter anderem auch von Buprenorphin, bei der die Wirkstoffe in Lösungen, Cremes oder Gelen in Gegenwart von Fettalkoholen mit 8 bis 15 C-Atomen oder Fettsäuren Enhancer appliziert werden. Eine Eigenklebrigkeit der Zubereitung ist hierbei ebensowenig erwähnt wie eine gesteuerte Freisetzung des Buprenorphins, der wegen der Suchtgefahr bei Anwendung der Opiode besondere Bedeutung zukommt.

Bis heute ist es nicht gelungen, Buprenorphin transdermal in der erforderlichen Menge zur Resorption zu bringen, obwohl aus oben geschilderten Gründen ein TSS für diesen Wirkstoff die bestmögliche Arzneiform

darstellt.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung von Buprenorphin oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, das Buprenorphin oder dessen pharmazeutisch verträgliches Salz über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontrolliert abgibt und gewährleistet, daß das Buprenorphin sich während der Lagerung des vorgefertigten transdermalen therapeutischen Systems nicht merklich zersetzt und sicherstellt, daß das unzureichend hautgängige Buprenorphin im geforderten Ausmaß in vivo durch menschliche Haut penetriert.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß in überraschender Weise gelöst durch ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut, welches besteht aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und gegebenenfalls einer wiederablösbaren Schutzschicht, und dadurch gekennzeichnet ist, daß die Reservoirschicht 20—90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1—30 Gew.-% Weichmacher, 0,1—20 Gew.-% Buprenorphinbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und 0,1—30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase enthält.

Diese Lösung ist um so erstaunlicher, als Buprenorphin, wie schon erwähnt, sublingual gegeben nur eine Bioverfügbarkeit von 50% aufweist. Da bei dieser Applikationsart die erste Leberpassage umgangen wird, kann die geringe Bioverfügbarkeit nur auf unzureichende Resorbierbarkeit der Substanz durch die Mundschleimhaut zurückgeführt werden. Ein Stoff aber, der die Mucosa des Mundes nur schwer passiert, wird erst recht von der menschlichen Haut nur schwer aufgenommen werden.

Die wirkstoffundurchlässige Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind Polymerfolien oder Metallfolien, wie Aluminiumfolie, die allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch sie nicht hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie.

Die Reservoirschicht besteht aus einer Polymermatrix und dem Wirkstoff, wobei die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Buprenorphins. Beispielhafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche, synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die aus Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Polymeren auf Acrylat- und/oder Methacrylat bestehen. Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen werden ganz besonders lineare Styrol-Isopren- oder Styrol-Butadien-Blockcopolymere eingesetzt.

Als Polymere auf Acrylat-Basis werden selbstvernetzende Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. nicht selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren ohne Titanchelatester bevorzugt.

Als Polymere, die dem Grundpolymer zugesetzt werden, kommen Polymethacrylate, Ester von hydriertem Kolophonium und Polyvinyle in Frage.

Als Methacrylate werden Copolymere auf Basis von Dimethylaminomethylmethacrylaten und neutralen Methacrylsäureestern bevorzugt. Als Ester von hydriertem Kolophonium werden vorzugsweise insbesondere dessen Methyl- und Glycerinester verwendet. Als Polyvinyle werden vorzugsweise Polyvinylpyrrolidone und Polyvinylalkohole eingesetzt.

Die Art der üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Es hat sich erfindungsgemäß gezeigt, daß ein Weichmacher in Verbindung mit einem Lösungsmittel für Buprenorphin erforderlich ist, um Buprenorphin transdermal applizieren zu können.

Die Wahl des Weichmachers richtet sich nach dem Polymer. Besonders geeignet sind höhere Alkohole wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Ester von Carbonsäuren, wobei die Alkoholkomponente auch ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von Dicarbonsäuren, z. B. Di-n-butyladipat sowie Triglyceride, insbesondere mittelkettige Triglyceride der Capryl/Caprinsäuren des Kokosöls. Weitere Beispiele für einen geeigneten Weichmacher sind mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin und Propandiol-(1,2) u. a., die auch durch Polyethylen-glykole verethert sein können.

Die Rolle des Lösungsmittels für Buprenorphinbase wird durch die Beispiele belegt. Sie zeigen, daß das Lösungsmittel ein unverzichtbarer Bestandteil der Rezeptur ist. Die Kombination Weichmacher/Lösungsmittel gemäß der Lehre der Erfindung schafft die Voraussetzung für die Penetration der Buprenorphinbase durch die Haut.

Als Lösungsmittel für Buprenorphin in der Matrix kommen solche mit mindestens einer sauren Gruppe in Frage. Besonders geeignet sind die Monoester von Dicarbonsäuren, z. B. Monomethylglutarat und Monomethyladipat. Grundsätzlich kommen alle Säuren in Frage, die Buprenorphin in ausreichendem Maße lösen, ohne daß es zu einer vollständigen Salzbildung kommt, da in letzterem Falle nicht mehr mit einer Penetration durch die Haut gerechnet werden kann.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, daß ein dauernder Kontakt zur Haut sichergestellt ist.

Die ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, vorausgesetzt, daß sie ablösbar gemacht werden, wie z. B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä. Wird das

erfindungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System wird hergestellt, indem der Wirkstoff zusammen mit den Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht gegebenenfalls in Lösung homogen vermischt und auf die wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgestrichen wird, worauf gegebenenfalls das Lösemittel oder die Lösemittel entfernt wird/werden. Anschließend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen.

Auch der umgekehrte Weg, daß die Kleberlösung auf die Schutzschicht aufgestrichen wird, ist grundsätzlich möglich. Man entfernt auch in diesem Fall die Lösungsmittel und deckt dann anschließend mit der Rückschicht ab.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel I

Je 10,0 g Glutarsäuremonomethylester, Methanol und Butanon und 15,0 g 1-Dodecanol werden unter Rühren gemischt. Anschließend werden 10,0 g Buprenorphinbase eingetragen; man rührt bis zum vollständigen Auflösen des Feststoffs (ca. 30 min, visuelle Kontrolle). Danach werden unter Rühren 133,0 g eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure 46%ig in einem Lösungsmittelgemisch (Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylaceton 37 : 26 : 26 : 4 : 1) zugegeben; es wird homogenisiert. Danach werden unter Rühren noch zusätzlich 1,3 g Aluminiumacetylacetonat eingestreut und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungsverlust wird ausgeglichen.

Es resultieren 189,3 g 52,8 Gew.-%-ige wirkstoffhaltige Kleberlösung, die mit einem 350 µm Rakel auf eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wird. Nachdem die Lösungsmittel durch 30minütiges Trocknen bis 60°C entfernt wurden, deckt man den Klebefilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stantzt man eine Fläche von 16 cm² aus und entfernt die Ränder durch Abgittern. Die Freisetzung dieses und der anderen Rezepturbeispiele sind in der Tabelle angegeben; dort sind sowohl die kontrollierte Freisetzung in eine physiologische Kochsalzlösung als auch durch exzidierte Nagetierhaut aufgeführt.

Alle weiteren Beispiele werden nach dem unter Beispiel I angegebenen Schema angefertigt. Zunächst werden immer die flüssigen Bestandteile gemischt, dann Buprenorphinbase eingestreut. Nach dessen Auflösung wird gegebenenfalls ein Methacrylatcopolymer auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern zugesetzt und nach dessen Auflösung die Kleberlösung zugefügt. In der folgenden Tabelle sind die Rezepturbestandteile nach Trocknen aufgeführt. Dabei bedeuten:

Acrylat:	Acrylatcopolymeres aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure
Halbester:	Monomethylester der Glutar- (gekennzeichnet durch G) bzw. Adipinsäure (gekennzeichnet durch A)
G. L.:	polyethoxyliertes Glycerin mit C ₈ /C ₁₀ -Ehtoxygruppen
Polymerzusätze:	b: Copolymer mit basischem Charakter auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern
	n: Copolymer mit neutralem Charakter auf der Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester
	PVP: Polyvinylpyrrolidon

Die in vitro-Freisetzung wurde in einem Schüttelwasserbad bei 37°C bestimmt. Das Akzeptormedium waren 100 ml physiologische Kochsalzlösung, die nach 2, 4 und 8 Stunden komplett ausgewechselt wurden. Die Konzentration wurde nach 2, 4, 8 und 24 Stunden per HPLC bestimmt. Die Penetration an der Mäusehaut wurde an Franz'schen Diffusionszellen gemessen.

Die Freisetzungskurven gemäß Beispiel I sind in Figur 1 und 2 dargestellt.

Beispiel	Acrylat	Buprenorphin	Halbester	Weichmacher	Polymerzusatz	Freisetzung (mg/16 cm ² x 24 h)	Penetration der Mäusehaut (mg/2,54 cm ² x 24 h)
I	65%	10%	10% G	1-Dodecanol 15%	—	16,0 = 74,6%	0,95
II	65%	10%	10% G	G.L. 10%	5% b	13,6 = 68%	0,57
III	60%	10%	10% G	1-Dodecanol 10%	10% b	17,9 = 85%	0,47
IV	60%	10%	10% G	G.L. 10%	10% n	—	0,92
V	50%	10%	10% G	G.L. 10%	20% n	—	0,71
VI	40%	10%	10% G	G.L. 20%	20% n	—	0,56
VII	50%	10%	—	G.L. 20%	20% n	—	0,09
VIII	80%	10%	5% G	G.L. 5%	—	—	0,28
IX	67,5%	10%	10% G	G.L. 10%	PVP 2,5%	—	0,78
X	65%	10%	10% G	G.L. 10%	5% b	—	0,44
XI	65%	10%	10% G	1-Dodecanol 10%	5% b	14,6 = 77,3%	0,81
XII	75%	10%	10% G	—	5% b	—	0,22
XIII	70%	10%	2,5% G	1-Dodecanol 17,5%	—	—	0,48
XIV	80%	10%	—	1-Dodecanol 10%	—	—	0,11
XV	72,5%	10%	2,5% G	1-Dodecanol 10%	5% b	—	0,51
XVI	65%	10%	5% G	1-Dodecanol 15%	5% b	—	0,4
XVII	65%	10%	—	1-Dodecanol 20%	5% b	—	0,1
XVIII	70%	10%	10% G	1-Dodecanol 10%	—	13,6 = 65%	0,84
XIX	60%	10%	10% G	1-Dodecanol 10%	10% n	15,3 = 68%	0,94
XX	70%	10%	5% G	1-Dodecanol 15%	—	14,6 = 68,6%	0,64
XXI	65%	10%	10% A	1-Dodecanol 15%	—	16,5 = 73,1%	0,85

Interpretation der in vitro-Ergebnisse

Die Beispiele VII, XIV und XVII belegen die Notwendigkeit, einen Lösungsvermittler mit mindestens einer sauren Gruppe in die transdermalen Systeme einzuarbeiten, da ohne ein solches Lösungsmittel die in vitro-Penetration offensichtlich drastisch abnimmt. Die in vitro-Penetration liegt bei allen drei Beispielen bei 0,1 mg/2,54 cm² x h. Gleichzeitig zeigen die Beispiele I und XXI, daß es praktisch für die in vitro-Penetration keine Rolle spielt, ob Glutarsäure- oder Adipinsäuremonomethylester eingesetzt wird. Beispiel XII dient als Beleg dafür, daß neben dem Lösungsvermittler noch ein Weichmacher eingesetzt werden muß, denn ohne einen solchen liegt die in vitro-Penetration mit 0,22 mg/2,54 cm² x 24 h nur wenig über der der Systeme ohne Lösungsvermittler.

Die Beispiele XIV, XIII, XX und XVIII dienen der Untersuchung des Einflusses der Quantität der Halbester auf die in vitro-Penetration; in dieser Reihenfolge wurde der Halbesteranteil von 0% über 2,5% und 5% auf 10% erhöht. Dadurch stieg die in vitro-Penetration an der Mäusehaut von 0,1 über 0,48 und 0,64 auf 0,84 mg/2,54 cm² x 24 h. Nach Zugabe von Halbester ist der Anstieg der in vitro-Penetration annähernd linear. Dies wird in der folgenden Fig. 3 wiedergegeben.

Der Vergleich der Beispiele X und XI zeigt, daß 1-Dodecanol als Weichmacher bevorzugt ist. Die übrigen Beispiele zeigen, wie sich Polymerzusätze auf die in vitro-Penetration auswirken, da der Einsatz dieser Stoffe notwendig ist, um Filmbildung, Klebkraft, Adhäsion und Kohäsion zu gewährleisten.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reservoirschicht 20—90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1—30 Gew.-% Weichmacher, 0,1—20% Buprenorphinbase oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und 0,1—30 Gew.-% Lösungsmittel für die Wirkstoffbase enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht aus flexiblem oder inflexiblem Material, vorzugsweise einem Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie, aufgebaut ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial lineares Styrol-Butadien-Styrol- oder Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymeres enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial selbstvernetzendes Acrylatcopolymeres aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure und Titanche-latester oder nicht selbstvernetzendes Acrylatcopolymeres aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acryl-säure enthält.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermate-rial Polymere auf Basis von Methacrylaten enthält, vorzugsweise ein Copolymer auf Basis von Dimethyla-minoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern oder auf Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermate-rial Polymere auf Basis von hydriertem Kolophonium, vorzugsweise seines Methyl- oder Glycerinestern

enthält.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol enthält.

8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht als Weichmacher Dodecanol enthält.

9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht als Weichmacher polyethoxyliertes Glycerin mit C₈/C₁₀-Ethoxygruppen, deren freie Hydroxylgruppen teilweise mit Capryl/Caprinsäuren verestert sind, enthält.

10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für Buprenorphin in der Reservoirschicht eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.

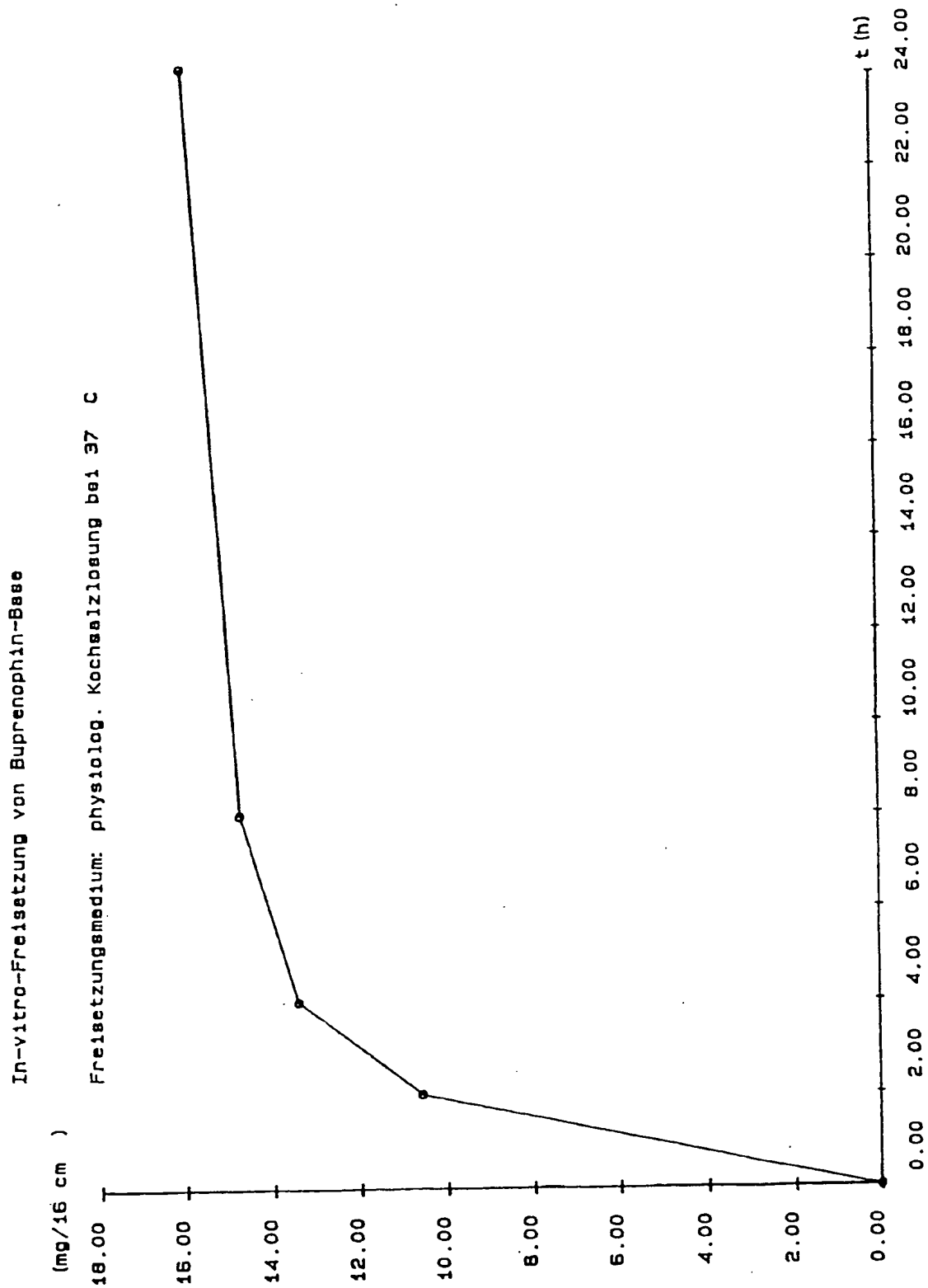
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ein Monoester einer Dicarbonsäure ist.

12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Monoester einer Dicarbonsäure Glutarsäure- oder Adipinsäuremonomethylester ist.

13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das System mit einer wiederablösbaren Schutzschicht versehen ist.

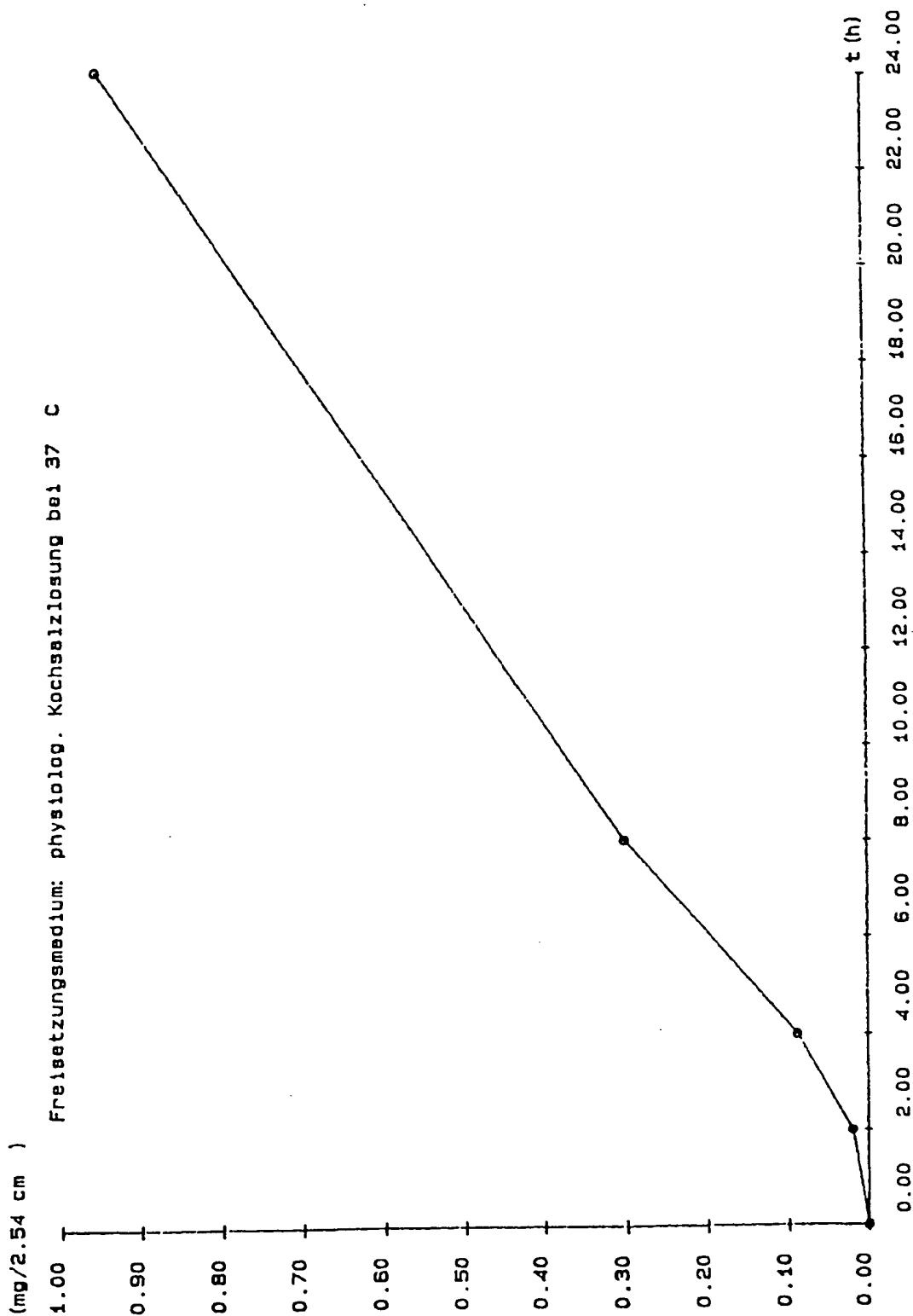
Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

— Leerseite —



Figur 1

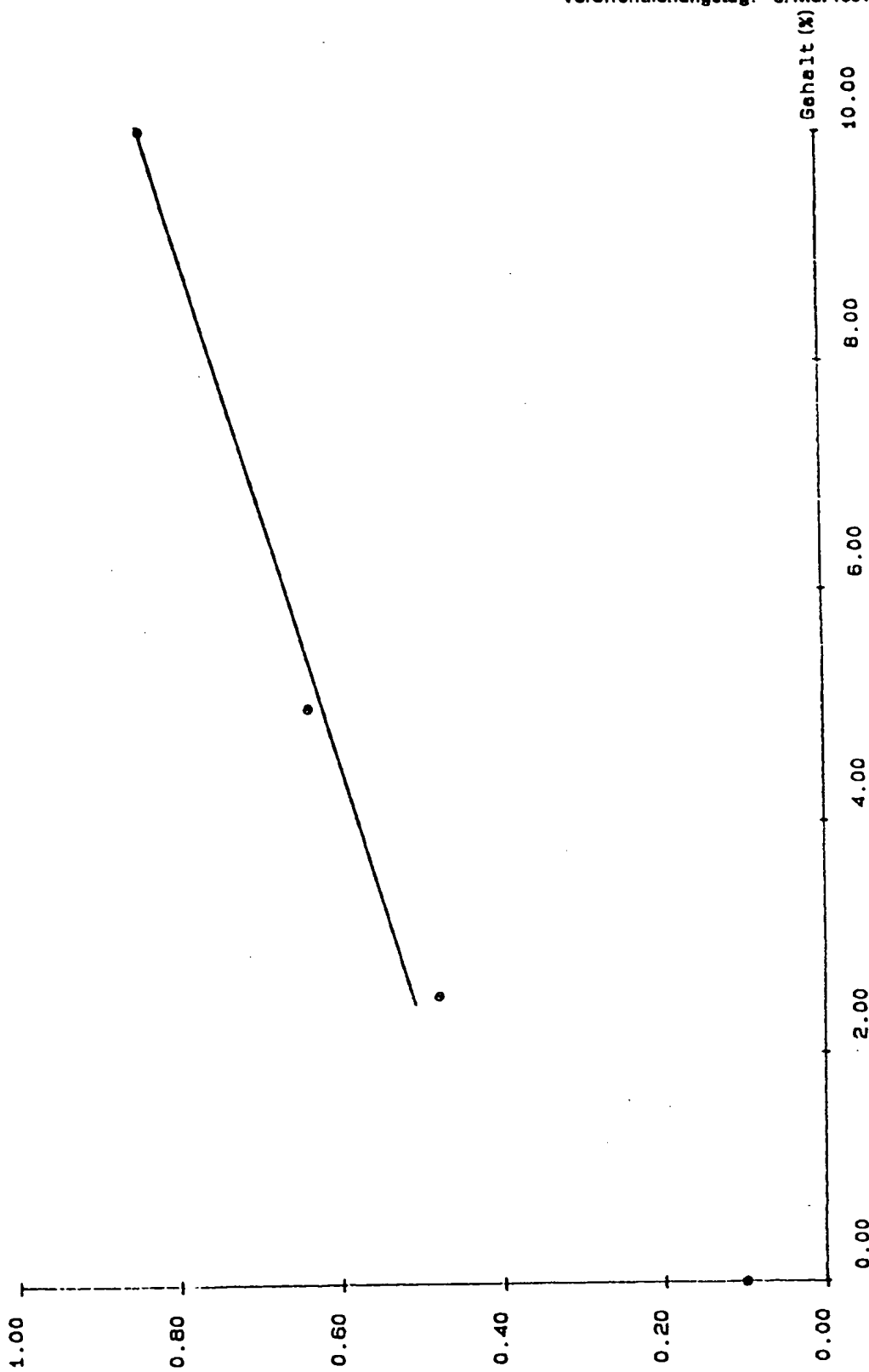
Freisetzung von Buprenorphin-Base am Mausehautmodell
Freisetzungsmedium: physiolog. Kochsalzlosung bei 37 °C



Figur 2

Einfluss von Glutarsäuremonomethylester auf die in-vitro Penetration von Buprenorphin-Basis

in-vitro-Penetration (mg/2.54 cm² x 24 h)



Figur 3